



---

Year: 1956

---

## Die Schweizer Fälle von Splenohepatomegalie (Niemann-Pick) Ein Beitrag zur genetischen Abgrenzung der Phosphatid-Lipoidosen

Hanhart, E

Abstract: In this paper a counterpart is given to the data of our investigation about the incidence of *infantile amaurotic idiocy* (Tay-Sachs) in Switzerland, published here in 1954. The term «the-saurismose» is rather unclear and had to be criticised by *Letterer*. The diagnose of all lipidosis is more difficult than of any other genetic character, as neither a thorough clinical and histological examination nor the chemical analysis of the brain and the big abdominal organs (spleen, liver etc.) is sufficient; it ought always to be completed by the modern histochemical method at least if we want to separate the M. Niemann-Pick from the M. Tay-Sachs. The quarrel between the « unitarists » and the « dualists » concerning the independence of these two phosphatid-lipidosis does not seem to be ended definitely by chemical analysis of the affected organs. Undoubtedly these two very similar diseases must have many common traits in their pathogenesis. This does not mean, however, that they do not depend on 2 different genes, may be working at the same pheno-genetical chain (*Klenk*), perhaps there is a pseudo-allele, which as a matter of fact can hardly ever become proved in men. This author showed that the M. Niemann-Pick is regularly characterised by a high percentage of sphingomyelin whilst in the M. Tay-Sachs the gangliosids prevail. But recently this difference is regarded to hold only quantitatively. Therefore we have to look for genetical proofs of the independence of these two lipidosis. An observation of *van Bogaert* in his famous pedigree of the family Mi. and another less convincing of *Driessen* show that among the children of the same parents cases of both these lipidosis can appear. Since both these families are of Russian respectively Polish-Jewish origin, coming from a not very big area in which these lipidosis were found relatively very often, these two instances also could be explained by mere coincidence. Our Swiss cases which all happened in families of non Jewish origin do not show sibs the one of whom had M. Tay-Sachs and the other M. Niemann-Pick, nor were combinations of both lipidosis observed. Unfortunately excepted one, namely that of *Baumann, Scheidegger* and *Klenk*, none of our cases has been examined with all the modern methods. These 3 specialists established the theory that we deal in the M. Niemann-Pick and M. Tay-Sachs with specific cellular dystrophies and not an overloading of the blood with certain lipids, as was supposed by *Pick*: For, all values of blood-chemistry, principally of the total amount of fatty acids as well as of cholesterol and of anorganical phosphor used to be normal in the serum of those patients. The data published by *U. Pfändler* could become disguised as rare exceptions or consequences of alterations in a no more fresh serum. His conclusions with regard to the pathogenesis and the way of hereditary transmission cannot become adopted neither for the adult, nor for the infantile forms of Niemann-Pick. The facts found by us and others clearly speak in favour of a *simple-recessive transmission*, at least for the infantile forms of M. Niemann-Pick, the same has been proved by us for M. Tay-Sachs. *Videbaek's* pedigree with parents of the 2 children with M. Niemann-Pick being first cousins, is not to be interpreted otherwise. Of our Swiss families with M. Niemann-Pick 3 contain each 2 fraternal and 3 isolated cases; parental consanguinity was found 4 times but not very close though 5 of these families come from isolates. The gene concerned therefore cannot be too rare. Like the other authors we did not observe secondary cases in collateral lines. The oldest of our patients reached the age of 3½ years. There is no higher incidence of other hereditary diseases, especially

with regard to metabolism, in our 6 Swiss families. From the clinical standpoint there is to mention that 4 of our 5 cases studied in detail showed the typical red spot in the region of the macula retinae; one case showed a complete atrophiea nervi optici and another an atrophy of the temporal parts of the papilla nervi optici. In most cases a demencia or «imbecility » was noted, a fact which suggests the participation of the brain in the processus of the specific thesaurismosis. Unfortunately, however, the brain has but once been examined with the modern histochemical methods.

DOI: <https://doi.org/10.1017/s112096230002686x>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-153994>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Hanhart, E (1956). Die Schweizer Fälle von Splenohepatomegalie (Niemann-Pick) Ein Beitrag zur genetischen Abgrenzung der Phosphatid-Lipoidosen. *Acta geneticae medicae et gemellologiae, twin research*, 5(S1):294-318.

DOI: <https://doi.org/10.1017/s112096230002686x>

## DIE SCHWEIZER FÄLLE VON SPLENOHEPATOMEGALIE (NIEMANN-PICK)

Ein Beitrag zur genetischen Abgrenzung der Phosphatid-Lipoidosen

von

E. Hanhart, Ascona

1954 habe ich in dieser Zeitschrift über 27 grösstenteils aus der Schweiz stammende, sowie einige deutsche Sippen mit *infantiler amaurotischer Idiotie* (Tay-Sachs) berichtet, von denen fast alle nichtjüdischer Abkunft waren. Leider sind die geschilderten 45 Fälle dieser Phosphatidlipoidose nur ganz zum Teil den modernen Anforderungen gemäss: histologische sowie histochemische und chemisch-analytische Untersuchung des Gehirns und der innern Organe, vor allem Leber und Milz, verifiziert worden, obwohl sie ausschliesslich aus Kinderkliniken stammen. Es ist deshalb nicht ganz sicher, dass die Geschwister der Probanden keine Kombinationen mit dem so nahe verwandten Krankheitsbilde der *Splenohepatomegalie* (Niemann-Pick) enthalten oder dass einzelne Geschwister eindeutig nur die erstere und andere nur die letztere Lipoidose aufwiesen. Differentialdiagnostisch kommt beim M. Niemann-Pick ausserdem noch die infantile Form des M. Gaucher in Betracht, die ebenfalls zu einer mächtigen Vergrösserung von Leber und Milz infolge einer Speicherung eines Lipoides führt, bei der der gespeicherte Stoff jedoch kein Phosphatidlipoid sondern das Cerebrosid Kerasin ist. Diese Spezifität des Lipoides kann einzig chemisch nachgewiesen werden.

Seit der Aufstellung der Glykogenose als Krankheitseinheit durch v. Gierke ist der Begriff der *Speicherkrankheit* (Thesaurismose) in die Pathologie eingeführt worden. Es wurden und werden dabei bestimmte Beziehungen zwischen dem Vorgang der Speicherung und den Funktionen des reticulo-endothelialen Systems angenommen, die nach Letterer (1939) recht hypothetisch sind. Nach dem auf diesem Gebiete besonders erfahrenen Pathologen werden bei solcher Systematisierung « sowohl morphologische als funktionelle, als genetische Gesichtspunkte in einander nicht entsprechender Weise zusammen gebracht und Krankheiten, die nur im Erscheinungsbild gewisse Aehnlichkeiten und Gleichheiten aufweisen, in ihrer Entstehung aber auf ganz verschiedene Wurzeln zurückgehen, mit Unrecht zu einer gemeinsamen Gruppe verbunden ».

Letterer (1948) unterscheidet bei den Speichervorgängen (Thesaurismosen): erstens die *Thesaurosen* dh. physiologische Speicherungen, zB. von Fett, Cholesterin, Kalk, Vitaminen etc., zweitens *Thesauropathien* dh. Erkrankungen von Zellen, Geweben und Organen als Folge der Speicherung eines bestimmten Stoffes (eigentliche Speicherungskrankheiten), drittens *Pathothesaurosen* dh. krankhafte Speicherungen, bei deren

die primäre Stoffwechselkrankheit die führende Rolle spielt, in deren Gefolge es dann zu Speicherungssymptomen verschiedenster Art kommen könne (Stapelungsdystrophie).

Im Begriff der Speicherung sei durchaus nicht im vorneherein enthalten, dass der aufgestapelte Stoff in jedem Falle von *aussen* in die Zelle eintreten müsse. Bestimmte Stoffwechselprodukte, die innerhalb der Zellen entweder nicht weiter verarbeitet oder nicht ausgeschieden werden könnten, müssten schliesslich eine massive Aufstapelung in der Zelle erfahren; so zB. Eisen, das bei der Haemochromatose wegen Ausscheidungsunvermögen der Zelle darin aufgestapelt werde. So lange man annehme, dass die gespeicherten Stoffe von *aussen* in die Zelle aufgenommen und dort gestapelt würden, sei die Speicherung mehr oder weniger ein Problem des humoralen Stoffwechsels. Betrachte man aber die Zelle selbst als den Bildungsort der fraglichen Stoffe, so habe man es mit rein zellulären Stoffwechselproblemen zu tun.

Auf die Lipoidosen angewandt bedeute der Begriff « Speicherung » lediglich die Aufstapelung eines bestimmten Lipoides, bei der ebensowenig eine bestimmte Zellart oder Zellsystem elektiv beteiligt sein müssen, wie der gespeicherte Stoff aus der Umgebung der Zelle dh. dem humoralen Stoffwechsel zu stammen brauche. Bei einer zellulären Stoffwechselstörung werde dieser Stoff als zelleigenes Produkt in überschüssiger Menge gebildet oder er könne nicht aus ihr abgegeben werden.

Als *ein unbekanntes Krankheitsbild* hat Niemann (1914) den Fall eines 18 monatigen Judenmädchens mit starker Milz- und Lebervergrößerung beschrieben, das kachektisch zugrunde ging. Acht Jahre später gab dann Ludwig Pick (1922) das histologische Korrelat dazu: die seither nach ihm benannten Schaumzellen, die er als Grund für die von ihm als spezifisch erkannte Vergrößerung dieser Organe klassisch beschrieb. Nach Pick entstünde die Speicherung darin, dh. die Umwandlung von Parenchymzellen zu Schaumzellen in Leber, Milz, Lungen, Nieren, Gehirn, Schilddrüse, Nebenniere, Darmepithelien etc. als Folge einer Ueberfüllung des Blutes mit fettähnlichen Stoffen. Diese stellten sich färberisch als Phosphatide heraus. Bereits Siegmund (1921, 1937), dann Brahn & Pick (1927), sowie Bloom & Kern (1927), ferner Epstein & Lorenz (1932) versuchten, die chemische Zusammensetzung der bei M. Niemann-Pick beteiligten Lipoiden herauszufinden, doch sind diese erst von Klenk (1935) im Wesentlichen als Sphingomyeline identifiziert worden. Die Strukturformel dieser Sphingomyeline gleicht, wie aus seinen Arbeiten ersichtlich, der der Ganglioside, welche nach Klenk die wesentlichen Lipoiden bei der infantilen amaurotischen Idiotie (Tay-Sachs) ausmachen. Wie diese enthalten die Sphingomyeline an Stelle des Glycerins bei den Glycerinphosphatiden (zB. Lecithin) einen zweiwertigen Aminoalkohol, das Sphingosin. Nach Rennkamp (1949) verestert sich das Sphingosin der Sphingomyeline mit Cholinphosphorsäure während die Ganglioside, sowie auch die beim M. Gaucher vorzugsweise gefundenen Cerebroside dadurch charakterisiert sind, dass sich an die beiden Hydroxylgruppen des Sphingosins ein Zuckerrest anfügt.

Der Unterschied zwischen den Lipoiden der beiden Phosphatid-Lipoidosen: M. Tay-Sachs und M. Niemann-Pick scheint, wie P.B. Diezel (1954), der auf dem Gebiete der Histochemie besonders kundige Mitarbeiter Hallervordens hervorhebt, mehr *quantitativer* Natur zu sein, indem bei ersterer vorwiegend Ganglioside und weniger reichlich

Sphingomyeline gespeichert werden und beim M. Niemann-Pick vor allem Sphingomyeline und weniger Ganglioside. Nach diesem Autor ist es denkbar, dass die Sphingomyeline sich durch verschiedene Fettsäurereste unterscheiden.

In der Leber eines Falles von M. Niemann-Pick fand Klenk (1939) ein Gemisch aus Lignocerin-, Nervo-, Stearo- und Palmito-Sphingomyelinen, im betreffenden Gehirn jedoch nur ein Stearosphingomyelin. Im Falle von Tropp & Eckhardt (1937) enthielten die Sphingomyeline des Gehirns allerdings gleichfalls ein Gemisch aus Lignocerin-Palmitin- und Stearinsäure und zwar im Verhältnis von 1 : 1,5 : 6.

Die Frage nach der Natur der abgelagerten Stoffe, insbesondere Lipide, kann bei diesen Krankheiten noch nicht als völlig abgeschlossen gelten, viel eher dagegen die nach deren primärem Sitz. Statt wie Pick bei den Phosphatid-Lipoidosen ein Ueberangebot an Gangliosiden bzw. Sphingomyelin anzunehmen, das zur Speicherung in den Zellen der genannten Organe sowie sonst im reticulo-endothelialen System führt, wird namentlich seit den umfassenden Untersuchungen von Baumann, Scheidegger & Klenk (1936) sowie Baumann & Esser (1936) auf Grund eines klinisch, anatomisch-histologisch und chemisch-analytisch studierten Falles von M. Niemann-Pick, den wir unten genetisch besprechen werden, die Auffassung begründet, dass wir es bei dieser Stoffwechselkrankheit mit einer *zellulären Dystrophie* zu tun haben. Aller Wahrscheinlichkeit nach können die betreffenden Lipide mangels eines spezifischen Enzyms in der Zelle weder weiter verarbeitet noch ausgeschieden werden. Seither hat die histochemische Verifizierung der Stoffgemische durch Diezel diese Anschauung bekräftigt<sup>1</sup>. Damit sind wir zu unserem eigentlichen Problem gelangt, wie die Phosphatid-Lipoidosen miteinander pathogenetisch, sowie allgemein genetisch zusammenhängen.

Zunächst erhebt sich die Frage des gegenseitigen pathogenetischen Verhältnisses von M. Tay-Sachs und M. Niemann-Pick, im weiteren aber auch die nach der Stellung zu dem mit der infantilen amaurotischen Idiotie sowohl histologisch als chemisch nahe verwandten M. v. Pfaundler-Hurler (*Gargoylism* der angelsächsischen Autoren). Noch ist die erste Frage nicht befriedigend gelöst, nämlich ob der M. Tay-Sachs bloss eine im wesentlichen auf das Gehirn beschränkte Form des M. Niemann-Pick sei, also nur ein verschiedener Ausdruck eines grundsätzlich gleichartigen Krankheitsgeschehens (unitarische Auffassung) oder ob wir es mit zwei verschiedenen Mutationen zu tun haben, die zwar oft sehr weitgehend übereinstimmende Krankheitsbilder hervorbringen aber niemals solche, die sich gänzlich decken (dualistische Auffassung).

Gewisse Argumente der Anhänger der letzteren können heute nicht mehr als stichhaltig anerkannt werden; so das von Schaffer (1930, 1931, 1931 und 1935), der den M. Tay-Sachs als ausschliesslich *ektodermale Heredodegeneration* des Zentralnervensystems erklärte und eine primäre Systemerkrankung der Ganglienzellen postulierte. Dies kann schon deshalb nicht stimmen, da die Patienten mit infantiler amaurotischer Idiotie neben den typischen nervösen Schäden öfters auch an M. Niemann-Pick erinnernde und auch

<sup>1</sup> Van Bogaert (1953) hält eine primäre Störung des Lipidstoffwechsels bei diesen Affektionen für noch unbewiesen und erinnert an die s.Zt. von Rutishauser (1938) erwogene Möglichkeit, dass die Ablagerung von Lipoiden auch einfach Ausdruck anderer Störungen sein könnte.

auf Lipoidstapelung beruhende Vergrößerungen von Leber und Milz sowie anderer innerer Organe aufweisen. Es sei hier daran erinnert, dass die meisten Gene pleiotrop wirken und dass sich die daraus entstehenden Polyphänien nur ganz ausnahmsweise auf die Derivate eines Keimblattes erstrecken. Der andere Anatom, der nach einer mir freundlicherweise gemachten Mitteilung auch heute noch an der dualistischen Auffassung festhält, ist F. Feyrter. Er stützt sich dabei, wie Diezel ausführt, vorwiegend auf die Verschiedenheit seiner Befunde am Kleinhirn eines eigenen Falles von M. Tay-Sachs im Vergleich mit den am selben Organ von Smetana bei einem Fall von M. Niemann-Pick gemachten Feststellungen. Diezel erachtet diese Beweisführung nicht für stichhaltig und betont an Hand seiner eigenen Erfahrung, dass die Veränderungen am Kleinhirn bei der infantilen amaurotischen Idiotie sehr wechseln können und dass die Variationsbreite im Befall der Ganglienzellen der Kleinhirnrinde zu gross sei, um das Ausbleiben des Speicherprozesses an den grossen Körnerzellen der Körnerschicht bei Smetana's Fall von M. Niemann-Pick als Argument für gestaltliche Unterschiede zwischen M. Tay-Sachs und M. Niemann-Pick hinzustellen. Eine Zeitlang schien es als ob die chemischen Unterschiede die Abgrenzung dieser beiden Phosphatidlipoidosen genügend begründen liessen, indem Klenk nachwies, dass bei der infantilen amaurotischen Idiotie Tay-Sachs — ebenso aber auch bei der Dysostosis multiplex (v. Pfaundler-Hurler) — ganz vorwiegend Ganglioside, bei der Splenohepatomegalie Niemann-Pick dagegen Sphingomyeline gespeichert werden. Nach Diezel handelt es sich jedoch wie, bereits gesagt, bei der Stapelung dieser übrigens chemisch nahe miteinander verwandten Phosphatidlipoide nicht um qualitative, sondern nur um quantitative Unterschiede. Mit Bielschowsky, Spielmeyer, Pick, Letterer, sowie Scheidegger möchte er den M. Tay-Sachs als eine dem M. Niemann-Pick wesensverwandte Krankheit bezeichnen. Dafür spricht in erster Linie das Vorkommen von Mischformen dieser beiden Lipoidosen von denen Letterer eine beschrieb und die im Referat von Peters (1953) zusammengefasst sind. Da die beiden klassischen Phosphatid-Lipoidosen also weder histologisch noch chemisch auseinandergehalten werden können, kommt der genetischen Untersuchung hier eine ganz besondere Rolle zu und zwar vor allem jener erst neuerdings ergänzten Beobachtung von van Bogaert (1953), die hier deshalb erwähnt sei, noch bevor wir zum Nachweis des einfach-rezessiven Erbgangs des M. Niemann-Pick übergehen (Fig. 1 umgez. vom Verf.):

In der von van Bogaert seit 1934 dh. über 19 Jahre lang in Antwerpen beobachteten polnisch-jüdischen Sippe Mi. erkrankte von den 4 das erste halbe Jahr überlebenden Kindern zweier nicht näher blutsverwandter Eltern das erste an autoptisch gesichertem M. Tay-Sachs und zwei der Schwestern dieses Knaben an bioptisch verifiziertem M. Niemann-Pick. Eine ähnliche Vergesellschaftung dieser beiden Phosphatid-Lipoidosen scheint Driessen (1953) in Holland bei einer polnisch-jüdischen Familie gesehen zu haben; allerdings ist nur der M. Niemann-Pick des 8 Monate alt gewordenen Knaben autoptisch gesichert und die auf M. Tay-Sachs bei seiner 8 Monate alten Schwester bloss auf Grund klinischer Befunde gestellt.

Auch wenn bereits zweimal der M. Tay-Sachs und der M. Niemann-Pick in ein und derselben Geschwisterschaft aufgetreten sein sollten, kann m.E. daraus noch kein schlüssiger Beweis für die genetische Identität dieser beiden Stoffwechselstörungen abgeleitet



werden, obwohl beide — und zwar vor allem der M. Niemann-Pick — ind der Durchschnittsbevölkerung ausserordentlich selten vorkommen. Es dürfte dies jedoch in viel geringerem Masse für die aus dem Raume Kowno-Wilna und Witebsk stammenden Ostjuden zutreffen. Ist es doch darin auch ohne nähere elterliche Konsanguinität zu gehäuftten Manifestationen von M. Tay-Sachs gekommen, wie vor allem aus dem von Goldfeder (1927) publizierten Stammbaum mit 10 Fällen in 4 Geschwisterschaften hervorgeht. Da diese nur durch je eine Aszendenzlinie zusammenzuhängen scheinen, glauben einige Autoren, so auch noch Franceschetti, Klein & Babel (1955), darin einen Beweis für die unregelmässige Dominanz des betreffenden Gens erblicken zu müssen. Gerade die in Fig. 1 nach van Bogaert abgebildete Sippentafel Mi. zeigt indessen, dass wir auch dort nur eine einzige nähere Blutsverwandtenehe vor uns haben, im übrigen aber Verbindungen zweier angeblich nicht miteinander verwandter Sippen mit einer Reihe von allem nach bezüglich M. Tay-Sachs heterozygoten Personen<sup>2</sup>. Die Tatsache, dass A. Videbaek (1949) in seiner wertvollen Zusammenstellung der wichtigsten Befunde der bis dahin in der Welt publizierten Fälle von M. Niemann-Pick bei fast der Hälfte eine israelitische Abstammung vermerkt und dass sich diese so gut wie ausschliesslich auf Ostjuden bezieht, spricht für eine stark erhöhte Frequenz des zugrundeliegenden Gens in diesem Volksteil. Man könnte nun gerade daraus auf die Identität mit dem M. Tay-Sachs schliessen, bei dem wenigstens bis in die neuere Zeit genau die gleiche Feststellung gemacht wurde. Der Umstand jedoch, dass der M. Niemann-Pick ganz erheblich seltener ist als der M. Tay-Sachs, spricht doch wieder für das Vorliegen zweier verschiedener Mutationen; dass beide gerade in der selben Inzuchtbevölkerung vorkamen, ist andererseits kaum zufällig, ebenso wenig, dass auch die dem M. Niemann-Pick äusserlich so sehr ähnlichen Fälle von infantilem M. Gaucher gleichfalls eine sehr ausgesprochene Gebundenheit an diese « Rasse » zeigen, die wie keine andere zu Stoffwechselstörungen aller Art prädisponiert erscheint. Diezel nimmt auf Grund seiner histochemischen Befunde an, dass die beiden so ähnlichen Phosphatid-Lipoidosen wesensverwandt seien und Klenk (1954) vermutet neuerdings, dass es sich dabei um Mutationen verschiedener, aber der gleichen Wirkkette angehörender Gene handle. Leider lassen sich für diese Hypothese keine Modelle aus der experimentellen Genetik anführen. Nach E. Hadorn (mündliche Mitteilung) käme eventuell eine Pseudoallelie als Erklärung für die genetische Verschiedenheit der beiden oft so weitgehend übereinstimmenden Phäne in Betracht. Es dürfte dies jedoch beim Menschen kaum jemals zu entscheiden sein.

Der Streit zwischen den Anhängern der unitarischen und dualistischen Auffassung von M. Tay-Sachs und M. Niemann-Pick ist also noch nicht entschieden; er wird es erst dann werden, wenn eine wesentlich grössere Zahl optimal untersuchter Fälle von beiden

<sup>2</sup> Die Annahme von Bertrand & van Bogaert (1934), dass in dieser Sippe auch ein Fall von juveniler amaurotischer Idiotie (Spielmeier-Vogt) vorkomme, hat sich nicht bestätigt, wie van Bogaert (1953) ausdrücklich hervorhebt. Es handelt sich um jenen merkwürdigen Fall des Jakob Mi. (20/IV), der mit 3 Jahren an Krämpfen erkrankte, allmählich verblödete und bei völlig normalem Augenbefund amblyop wurde, aber sonst die klinischen Symptome einer Schizophrenie aufwies und nach seinem Tode mit 18 Jahren bei der Autopsie keinerlei Zeichen einer amaurotischen Idiotie erkennen liess.

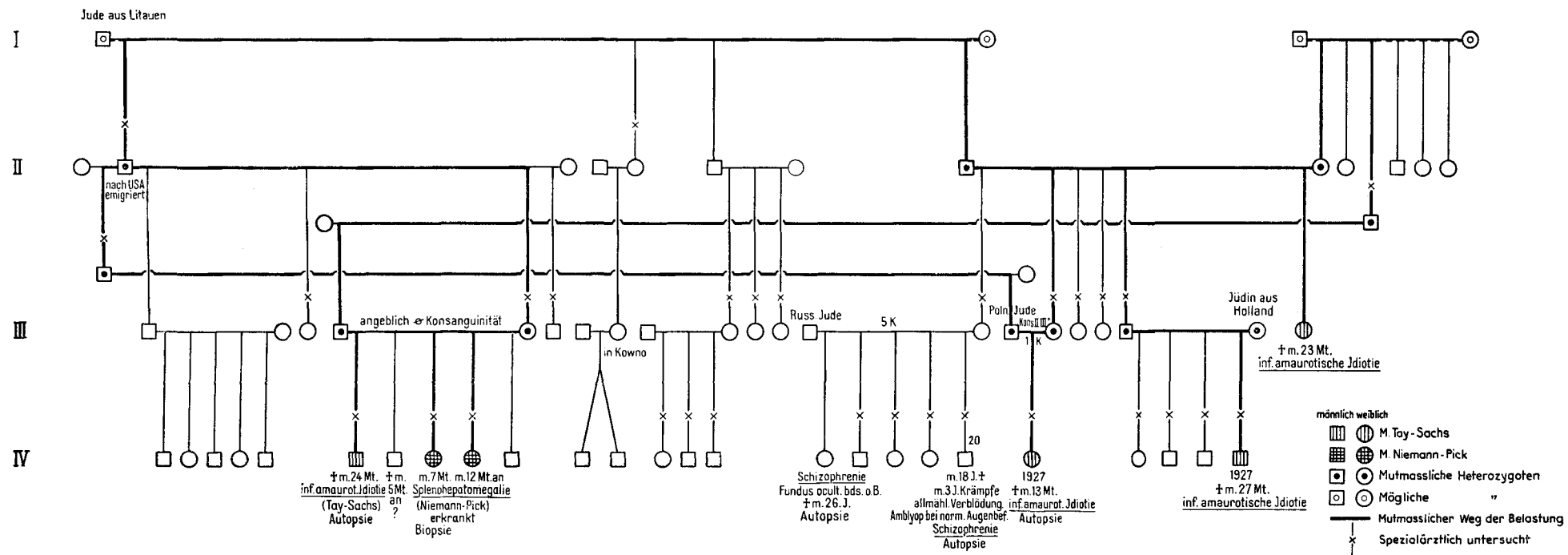


Fig. 1 - M. Tay-Sachs & M. Niemann-Pick bei Geschwistern (nach v. Bogaert, dargestellt vom Verf.)



Krankheiten vorliegt. Fälle von infantiler amaurotischer Idiotie, bei denen nicht auch die Lymphdrüsen und die innern Organe: Leber, Lungen und Milz histochemisch untersucht sind und solche von Splenohepatomegalie Niemann-Pick, bei denen das Zentralnervensystem nicht der gleichen Methodik unterworfen wurde, sind nicht verwertbar, vor allem nicht für die zur Klärung der noch strittigen Fragen so wichtige genetische Analyse.

In einer besonders eingehenden histologischen Studie eines Falles von M. Niemann-Pick hat R.A. Ley (1940) gezeigt, dass neben der charakteristischen viszeralen Lokalisation dieser Phosphatid-Lipoidose eine geradezu monstruöses, ubiquitäres Befallensein des Gehirns zu verzeichnen war, wie es ebenso ausgesprochen in keinem einzigen Falle von M. Tay-Sachs aus der Serie van Bogaerts vorhanden war. Es zeigten sich dort auch die von Feyrter (1939) hervorgehobenen Anschwellungen der Purkinje'schen Zellen im Kleinhirn infolge einer nicht sudanophilen Substanz, jedoch bei erhaltener Basalschicht (« Couche des grains »). Van Bogaert betont deshalb, dass sowohl die ektodermalen als mesodermalen Schädigungen beim M. Niemann-Pick ausgedehnter und tiefergreifend seien als bei irgend einem Fall von M. Tay-Sachs mit viszeraler Beteiligung. Man könne deshalb wenigstens vom histologischen Standpunkt aus nur von einem quantitativen Unterschied sprechen.

Obwohl keinerlei Anhaltspunkte dafür bestehen, dass die Aetiologie des M. Niemann-Pick eine andere als eine hereditäre sei, existierte bisher keine ausreichende Untersuchung über dessen Erbliehkeitsverhältnisse. Aus der klinisch so vollständigen Tabelle von Videbaek geht nur hervor, dass die Krankheit im Gegensatz zur Meinung von Letterer gleich häufig bei Knaben und Mädchen und zwar meist in den ersten 2 Lebensjahren, zuweilen aber auch bei ältern Kindern und ausnahmsweise auch bei Erwachsenen auftritt, sowie dass Familiarität in ca. 30% gefunden wurde. Diese bezieht sich ausschliesslich auf das Vorkommen bei Geschwistern. Ueber die in Anbetracht der hohen Wahrscheinlichkeit eines einfach-rezessiven Erbgangs des sehr seltenen Merkmals besonders wichtige elterliche Konsanguinität erfahren wir leider aus dieser Aufstellung nichts. Videbaek (1952) hat nun in einer neueren Arbeit über 2 Geschwisterfälle mit M. Niemann-Pick aus einer nicht jüdisch versippten dänischen Familie folgenden sehr brauchbaren Stammbaum gegeben, der zeigt, dass die gesunden Eltern der beiden Merkmalsträger Vettern I. Grades und beide durch je einen Fall von Altersdiabetes belastet sind. Es erscheint aber zweifelhaft, ob diese gleichartige doppelseitige Belastung genetisch etwas für die Manifestation der Phosphatid-Lipoidosen jener beiden Kinder bedeutet, da sie nicht den Blutsverwandtenkreis betrifft. Wir geben diesen Stammbaum hier wieder, da er, wie gleich gezeigt werden wird, von U. Pfändler statt — wie jedermann annehmen möchte — im Sinne einfacher Rezessivität zu Gunsten einer unregelmässigen Dominanz interpretiert wurde (Abb. 2).

Dieser Stammbaum von Videbaek scheint der einzige bisher beobachtete mit so naher elterlicher Konsanguinität zu sein. Offenbar ist von den meisten Autoren zu wenig auf Blutsverwandtschaft der Eltern ihrer Patienten geachtet worden. Die zuerst von Slome (1933) entdeckte und von mir an einem noch wesentlich grösseren Material bestätigte Tatsache des erheblich selteneren Vorhandenseins elterlicher Konsanguinität bei den

jüdischen im Vergleich mit den nichtjüdischen Fällen von infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs) dürfte auch für den M. Niemann-Pick zutreffen, wie aus unserem Schweizer Beobachtungsgut zu entnehmen ist. Allerdings ist dieses für einen solchen Schluss noch zu klein und ist die in 4 von 6 Familien sichergestellte elterliche Konsanguinität eine eher entferntere, wie man sie in Isolaten an sich schon gehäuft vorfindet.

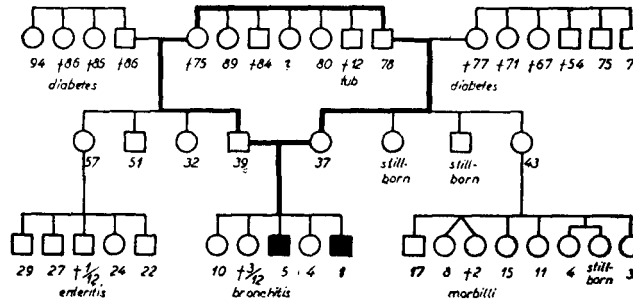


Fig. 2 - Stammbaum zweier Brüder mit infantilem M. Niemann-Pick (Videbaek 1952)

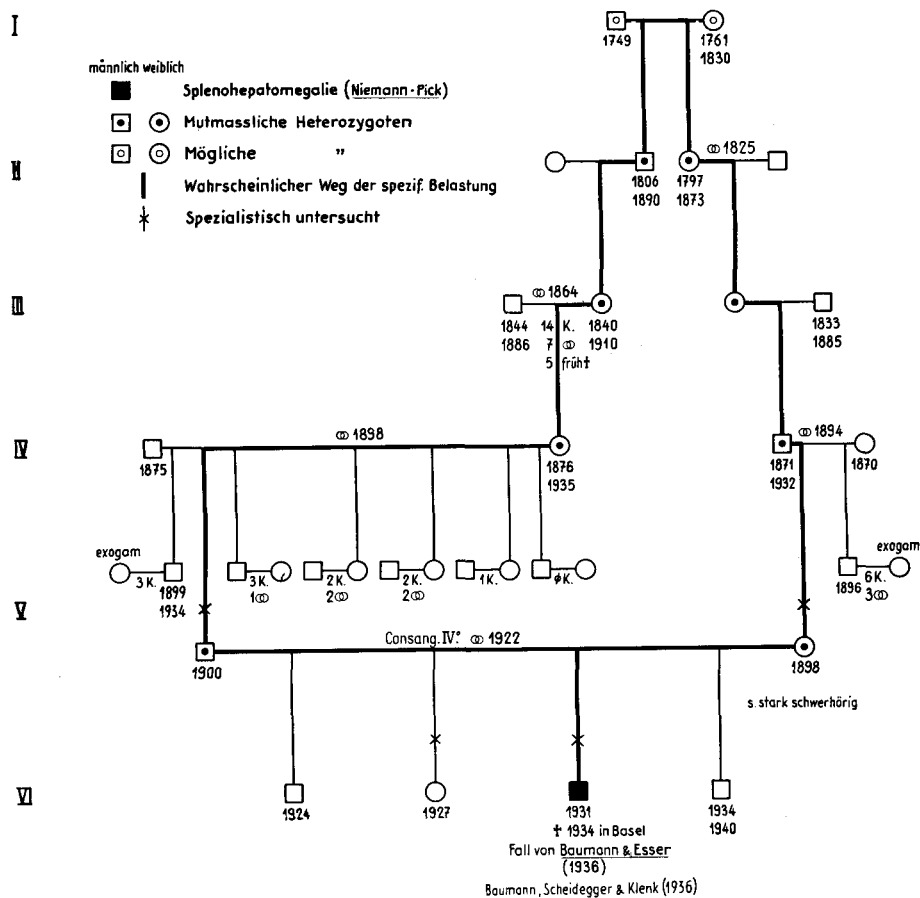
So sind die beiden Eltern in dem klassisch gewordenen Falle von Baumann, Esser, Scheidegger und Klenk, wie aus Fig. 3 ersichtlich, bloss im IV. kanonischen Grade blutsverwandt, dh. jenem Grade, für den die Kirche seit 1919 keinen Ehedispens mehr verlangt. Als erste gemeinsame Ahnen des Probanden liessen sich deren Ururgrosseltern geb. 1749 und 1761 nachweisen; sie stammen aus der noch jetzt als stärker ingezüchtet zu bezeichnenden, abgelegenen Gemeinde Welschenrohr im Solothurner Jura, in der gut 60% der Bewohner Allemann oder Uebelhard heissen. Der Stammvater unseres Probanden mit M. Niemann-Pick trägt jedoch den dort selteneren Namen Roth (Fig. 3).

Der Probandenvater ist obligat linkshändig und soll anfallsweise schwermütig werden, die Probandenmutter war schon als Kind stark schwerhörig und ist nach Baumann leicht debil, was jedoch m.E. auch durch dieses Gebrechen bloss vorgetäuscht sein könnte, da sie sich bei meiner Untersuchung nach gewonnenem Rapport normal intelligent benahm. Immerhin steht fest, dass das erste Kind, ein Sohn, die erste Schulklasse repetieren musste, angeblich wegen allgemeiner Schwächlichkeit. Das zweite Kind, eine Tochter, macht einen vollwertigen Eindruck, das dritte, der Proband, Br. Bernhard, 30.12.1931-11.3.1934, braucht als bestuntersuchter Träger von M. Niemann-Pick hier nicht mehr näher beschrieben zu werden.

Es sei zwar nicht verschwiegen, dass der Basler Pädiater Wieland auf Grund der von Baumann & Esser (1936) bzw. in erster Linie von Esser in seiner Klinik gefundenen Bakterieneinschlüssen in Pick-Zellen von diesem Fall eine exogene Aetiologie für wahrscheinlich hielt.

Damals waren eben erst 27 Fälle von M. Niemann-Pick bekannt und zwar grösstenteils nur solitäre.

Ebenfalls aus der Basler Kinderklinik sind von Freudenberg (1938) sowie von Loebell (1938) zwei bezüglich M. Niemann-Pick völlig konkordante eineiige Zwillingsschwestern beschrieben worden, die sowohl im Lehrbuch von Sorsby (1953) als in der Mono-



E. Hanhart, 1955

Fig. 3

graphie über die Augensymptome bei den Lipoidosen von Franceschetti, Klein & Babel (1955) abgebildet sind.

Der Tübinger Pathologe Letterer (1937) hielt das weibliche Geschlecht zu M. Niemann-Pick prädisponiert und sprach in jener Arbeit von einer « geschlechtsgekoppelt-rezessiven » Anlage, obwohl ausser seiner Probandin, die übrigens eine Kombination mit M. Tay-Sachs aufwies, keine weiteren Fälle in der betreffenden Sippe gefunden wurden. Auch inbezug auf die Wertung der unspezifischen Belastung jener Sippe (syrin-

gomyelie-artige Erkrankung des Zentralnervensystems und Trunksucht beim Vater, Psychopathie bei der Mutter, ferner Schwachsinn und Kriminalität in Seitenverwandtschaft und übriger Aszendenz) erscheint grösste Vorsicht geboten; um so mehr als meine Schweizerfälle eine eher unterdurchschnittliche Zahl nervös minderwertiger Personen in ihren Sippen enthalten.

Von den 5 weiteren Schweizerfamilien mit M. Niemann-Pick stammen 3 aus noch weit ausgesprochenen Isolaten, nämlich aus Ruis und aus Vals in Graubünden und eine aus dem Isenthal (Uri). Merkwürdig ist, dass die Eltern in der Familie, die beide doppelseitig aus dem ziemlich abgelegenen Dorfe Marbach (Luzern) stammen, mindestens bis zum V. kanonischen Grade nicht als blutsverwandt nachgewiesen werden konnten. Bei den zwei Geschwisterfällen aus der Familie So.-Ko., die väterlicherseits aus dem Emmenthal und mütterlicherseits aus Romanshorn, sowie aus Süddeutschland stammen, besteht statt Konsanguinität eine weitgehende Exogamie, wie auch wahrscheinlich bei den zwei Familien, die uns aus Deutschland gemeldet wurden.

Angesichts der Seltenheit einer näheren elterlichen Blutsverwandtschaft kann das Gen für M. Niemann-Pick — ähnlich wie der zu M. Tay-Sachs führende Erbfaktor — nicht gar so selten sein. Wahrscheinlich werden manche Fälle dieser frühletalen Thesaurimose nie diagnostiziert. Uebereinstimmende Verhältnisse ergab unsere Sammelforschung nach dem Vorkommen der Oligophrenie phenylpyruvica in der Schweiz, sowie in Deutschland, wo L. Kater (1954) bei ihren 17 Fällen überhaupt nie eine elterliche Konsanguinität feststellen konnte.

Unsere Fälle von M. Niemann-Pick betreffen nur die infantile Form. Ihr durchschnittlicher Krankheitsbeginn fällt auf die ersten Lebensmonate und die durchschnittliche Lebensdauer beträgt 25 Monate, was ungefähr dem von Videbaek an 73 Fällen festgestellten Durchschnitt entspricht. Jüdische Einschläge in unsern 6 Sippen sind äusserst unwahrscheinlich.

Ausser der von Baumann et al. studierten Familie sind uns folgende 5 Schweizersippen mit M. Niemann-Pick bekannt geworden:

## 2. Familie CA.-CA. aus RUIS (Grb.).

Eltern sowohl im III./IV. als im IV. kanonischen Grade konsanguin. Der Probandenvater: Ca. Michael, 1908-1941, Spitalknecht, litt an rezidivierender Polyarthritus acuta und starb 33-jährig an konsekutivem « Herzfehler ». Er war das 8. von 9 Kindern, deren ältestes, ein Sohn, ebenfalls zweimal an Polyarthritus erkrankte. Von dessen 7 Kindern ist das 6. mit 2 Jahren an einer Encephalitis mit rechtsseitiger Hemiplegie nach Pockenimpfung gestorben. Das zweite Geschwister des Probandenvaters, eine Tochter, geb. 1898, hat nach augenärztlichem Befund eine *Dystrophia retinae* mit sehr wenig Pigmentbildung. Das dritte Vatersgeschwister, eine Tochter, geb. 1900, wurde 22-jährig cholezystektomiert (über 200 Steine!). Das vierte Geschwister des Probandenvaters, eine Tochter, geb. 1904, ist gesund, hatte aber eine schwere Pyelitis; eines von ihren 7 Kindern, ein Sohn, leidet an schwerem Bronchialasthma. Das siebente Vatersgeschwister, eine 1906 geborene Tochter, ist hochgradig kurzsichtig. Da auch eine 1864 geborene Schwester des Vatersvaters, sowie eine seiner Töchter und eine von deren Nichten an *Dystrophia retinae*

litten und die eine Trägerin dieses Merkmals aus einer Vetternehe I./II. Grades und die andere aus einer solchen III. Grades stammt (IV. kanonischer Grad), haben wir es in dieser Sippe also mit der einfach-rezessiven Form der sog. Retinitis pigmentosa zu tun.

Die Probandenmutter: Ca. Myrtha, geb. 1910, ist das erste von ebenfalls 9 Kindern. Ihr Bruder, geb. 1914, ist 22-jährig an Endocarditis nach Polyarthritus acuta gestorben. Sie selbst ist, wie ihr Ehegatte, leptosom, trotz ihres Berufes als Köchin; ihre Intelligenz ist eher überdurchschnittlich. Ein Bruder ihres Vaters endigte 40-jährig durch Suizid, eine seiner Schwestern litt seit Mitte der 50er Jahre an Zuckerkrankheit, wie auch der 1908 geborene Sohn einer andern Vatersschwester, der mit 21 Jahren daran erkrankte und eine 1913 geborene, gleichfalls diabetische Schwester hat. Diese beiden juvenilen Diabetiker sind das dritte bzw. vierte Kind aus einer Vetternehe I. Grades, während ihre zuckerkranken Tante von im IV. kanonischen Grade blutsverwandten Eltern stammt. Die Verwandtschaftsverhältnisse der 3 Diabetiker dieser Sippe sprechen eher für einen einfach-rezessiven als dominanten Erbgang, um so mehr, als die 1876 geborene Mutter der beiden juvenilen Diabetiker mit 65 Jahren noch frei von Zuckerkrankheit war; sie und ihr ebenfalls nicht diabetischer Ehegatte und Vetter, geb. 1867, wären dann als heterozygot für Diabetes mellitus zu betrachten.

Die wie wir sehen werden an M. Niemann-Pick erkrankten 2 Kinder der 1937 verheirateten Probandeneltern sind doppelseitig mit rheumatischen Erbleiden belastet, ferner väterlicherseits mit Dystrophia retinae und mütterlicherseits mit Diabetes mellitus. Ob diese beiden rezessiven Erbmerkmale mit den Phosphatidlipoidosen des Probanden und seiner Schwester genetisch etwas zu tun haben, ist recht fraglich. Es sei indessen daran erinnert, dass wir auch in einer Sippe mit infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs) eine einseitige Belastung mit Dystrophia retinae fanden und dass auch die beiden von Videbaek beschriebenen Geschwister mit M. Niemann-Pick und zwar sogar doppelseitig mit Diabetes mellitus belastet sind.

Beim ersten Kinde,

Ca. Maria, 28.7.1938–19.7.1939, das mit 4 Monaten erkrankt sein soll und neben einer starken Vergrößerung von Milz und Leber zuletzt eine bräunliche Verfärbung des Gesichtes sowie hohes Fieber aufwies, lautet die autopsische Diagnose zwar auf M. Gaucher, verbunden mit Myeloblastenleukämie. In Anbetracht des sehr ähnlichen, durch einen längeren Aufenthalt in der Zürcher Universitätskinderklinik (Dir. Prof. G. Fanconi) klinisch und biotisch gesicherten Krankheitsbildes beim Bruder dieser Patientin, muss mit grosser Wahrscheinlichkeit auch bei diesem ersten Fall auf das Bestehen eines M. Niemann-Pick geschlossen werden.

Dieser jüngere Bruder Ca. Eduard, 14.11.1940 – 2.9.1942, ist ebenfalls schon in den ersten Lebenswochen ähnlich erkrankt, wobei der Bauch als sehr gross mit weit herabreichendem Milztumor und stark vergrößerter scharfrandiger Leber gefunden wurde. Bei der Aufnahme in die Zürcher Kinderklinik am 12.6.1941 (JNR 6929) wurde folgender Status festgestellt:

Länge 65 cm, Gewicht 5840 gr. Eigentümliche an M. Addison erinnernde Pigmentierung, normaler Turgor, vermindertes Fettpolster, rachitischer « Rosenkranz » und

entsprechender röntgenologischer Befund. Augenhintergrund: beidseits Opticusatrophie; nebst kirschrotem Fleck in der Maculagegend mit grauem Hof, ausserdem Linsentrübung.

Lungen und Herz unverändert, Leber und Milz überragen den Rippenbogen um ca. 4 Querfinger.

Blut: Hb 70% Sahli, Erythrozyten 4 Millionen, Färbeindex 1,09 Leukozyten 8100, wovon 8,5% stab- und 35,5% segmentkernige, 5,5% Eosinophile, 10% Monozyten, 39,5% Lymphozyten und 1% Plasmazellen. Thrombozyten 434000.

Sternalpunktion: normaler Befund ohne Gaucher- oder Pickzellen.

Blutchemismus: Chloride 353 mgr%, Phosphate 3,5 mgr%, Gesamtcholesterin 133 mgr%, freies Cholesterin 52 mgr%. Reaktion nach Vandenbergh direkt negativ, indirekt positiv. Bilirubin 0,89mgr%, Reaktion nach Takata-Ara negativ.

Gesamtfettsäuren 360 mgr %, Phosphatide 17,3 mgr% (N = 8-12).

Lecithin 432 mgr%.

Reaktion nach Wassermann im Blut negativ, Pirquet negativ.

Urin: frei von Eiweiss, Zucker, Aceton und vermehrtem Urobilinogen.

Milzpunktion: viele wabige einkernige Schaumzellen, pathologisch-anatomisch bestätigt nach Milzexstirpation.

Probeexzision der Leber: gewaltige Anschwellung der Kupfer'schen Sternzellen mit hochgradiger Lipoidspeicherung.

*Epikrise:* Von den 2 Kindern zweier im III./IV. sowie IV. kanonischen Grad konsanguinen Eltern aus einer bündnerischen Inzuchtgemeinde, erkrankte das eine sehr wahrscheinlich, das andere sicher an M. Niemann-Pick, der neben dem typischen Makulabefund auch eine Opticusatrophie aufwies. Väterlicherseits besteht eine erbliche Belastung mit 3 Fällen von Dystrophia retinae und mütterlicherseits mit 3 Fällen von Diabetes mellitus.

### 3. Familie SCHN.-SCHM. aus VALS (Grb.).

Elterliche Konsanguinität IV./V. kanonischen Grades, was in Anbetracht der Inzucht dieser stark isolierten Walser Population ein Blutsverwandtschaftsgrad ist, der sich auch für viele Ehen mit gesunden Kindern feststellen lässt und deshalb genetisch nur in vermindertem Mass ein Indiz für einfache Rezessivität bedeutet.

<sup>1</sup> Nach Rintelen (1935) sowie Didion (1950) wäre dies insofern ein atypischer Augenbefund als bei M. Niemann-Pick im Gegensatz zum M. Tay-Sachs sonst eine Opticusatrophie fehle und die Amaurose zentralen Ursprungs sei. Da wir auch in Familie 4 (s. unten) beim Probanden eine wenigstens temporale Abblassung beider Papillen vermerkt finden, erscheint dieses Kriterium noch nicht genügend gesichert.



Probandenvater: Schn. Werner, geb. 1921, Hotelangestellter, militärtauglich, gesund, wie auch seine 5 älteren Geschwister und deren 10 Kinder. Heiratete 1945.

Die Probandenmutter: Schm., Sophie, geb. 1927, die ebenfalls normal ist und 4 gesunde Geschwister hat.

Kinder: Schn. Werner, 21.8.1946 – 4.8.1947, soll nach Dr. Bandli, Kreuzspital Chur, das gleiche Krankheitsbild aufgewiesen haben wie das zweite Kind, der Proband:

Schn. Werner, 16.12.1947 – 24.11.1949, der vom 18.9.1949 bis zu seinem Tode im Säuglingsheim Zürich (Dir. Prof. H. Willi) beobachtet wurde (JNR. 8449).

Anamnese: nach normaler Schwangerschaft rechtzeitig geboren, 2½ Monate gestellt, ohne Gewichtszunahme. Bauch immer dick, Lächeln mit 3 Wochen, lernte aber weder sitzen noch stehen.

Status: körperlich und geistig stark unterentwickelt, hat Mühe einen Gegenstand zu fixieren, greift aber danach und führt ihn zum Mund. Kopfheben möglich. Hirnschädel von vorn gesehen gross, quadratisch, Hinterhaupt fast fehlend.

Körperlänge 73 cm, Kopfmasse 13/14, 5/45 cm, Thorax und Bauchumfang 43 bzw. 47 cm.

Abdomen gebläht, weiche Bauchdecken, Milz bildet derbe, glatte scharfkantige Resistenz von 7,5 cm Länge und 6 cm Breite. Leber vergrößert, derb, glatt, scharfrandig.

Augenhintergrund: kirschroter Fleck innerhalb weisslich-grauer Macula, keine Opticusatrophie. Leichte Hyperopie.

Motorik: ganz träge, Kind liegt immer auf dem Rücken in leicht gebeugter Haltung. Muskulatur eher hypotonisch. Patellarsehnenreflexe beidseits auslösbar.

Encephalographie: wasserklarer Liquor in rascher Tropfenfolge, Reaktion nach Pandey positiv, Zellzahl 3/3 Erythrozyten ca. 1520/3). Hydrozephalus internus.

Röntgenbild: hochgradige Osteoporose.

Blut: Hb 82%, Erythrozyten 3,54 Millionen, Anisozytose stark, Poikilozytose deutlich. Leukozyten 6800, wovon 2% stab- und 43,5% segmentkernige Neutrophile, 0% Eosinophile, 2,5% Basophile, 12% Monozyten und 40% Lymphozyten mit zT. sehr stark vakuolisiertem Protoplasma.

Blutchemismus: Chloride 352 mgr% (normal 316), anorganische Phosphate, 4,2, Calcium 9,2; Ca:P = 3,19, alkalische Phosphatase 6,3, Gesamtcholesterin 348, freies Cholesterin 71. Gesamtfettsäuren 600.

Gesamteiweiss 6,45, Albumin, 4,6, Globulin 1,85, Albumin: Globulin = 2,4 : 1. Verlauf mit normalen, zeitweise jedoch sehr hohen Temperaturen.

*Pathologisch-anatomische Diagnose* (Sektions-Nr. 1572/49): Ausgedehnte Thesauriose in Milz, Leber, Lungen, Lymphknoten, Lymphfollikeln von Darm, Thymus, Zungenrund, Endothel der Glomeruli sowie des Gehirns, besonders in Ganglienzellen und



Leptomeninx. Gehirn dadurch deformiert. Splenohepatomegalie mit sekundärer diffuser Lebercirrhose und vereinzelt Verwachsungen der Milz. Exzentrische Hypertrophie von rechtem Vorhof und rechter Herzkammer. Schwere periphere Muskelatrophie. M. Niemann-Pick.

4. Familie Wl.-Hu. aus MARBACH (Luz.).

Elterliche Konsanguinität ist, wie schon oben erwähnt, nicht nachweisbar bis zum V. kanonischen Grad; sie dürfte jedoch in einem der nächsten Blutsverwandtschaftsgrade bestehen, da beide Eltern, ja sogar alle vier Grosseltern aus obiger Gemeinde von 1400 Einwohnern stammen.

Der Probandenvater, Wl. Johann Josef, geb. 1903, ist ein gesunder, zeitweise nervöser Landwirt, der in der Ortschaft Ha. des selben Tales wohnt. Von seinen 6 Geschwistern starb eines an Tb. und 3 an Lungenentzündung. Zwei seiner Vettern mütterlicherseits und eine seiner Schwestern haben je ein von mir persönlich untersuchtes, typisch mongoloid schwachsinniges Kind. Er heiratete 1943 die gesunde Probandenmutter Hu. Elisabeth, geb. 1914, das 6. von 12 Kindern, von denen nur eines durch eine starke Schwerhörigkeit auffällt, obwohl alle aus einer Vetternehe II. Grades stammen. Die Probandin, Wl. Elisabeth, 20.8.1945-19.3.1949, ist das zweite von 5 Kindern im Alter von 2 bis 11 Jahren; ihre 4 Geschwister sind unauffällig. Sie wurde nach normaler Schwangerschaft rechtzeitig geboren und wog 4½ Pfund. Die von Anfang an langsame Entwicklung kam im zweiten Lebensjahr zum Stillstand, was auf Blutarmut und Rachitis zurückgeführt wurde. Die Diagnose auf M. Niemann-Pick wurde erstmals im Alter von 3 Jahren in der Berner Universitätskinderklinik (Dir.: Prof. E. Glanzmann) gestellt, ebenso in der Universitätskinderklinik (Dir. Prof. G. Fanconi), wo das Kind vom 10.12.1948-13.1.1949 weilte (JNr 7893).

Status: körperlich und geistig stark zurückgebliebenes Kind, das weder nach Gegenständen greift, nicht sitzen kann, noch auf Licht und Geräusche, sondern nur auf Schmerzreize reagiert.

Körpergrösse 85 cm (—9 cm), Kopfumfang 44,5 cm (—5 cm).

Die Beine werden wie bei einem M. Little überkreuzt. Der Muskeltonus ist bald erhöht, bald vermindert. Meningitische sowie spasmophile Zeichen fehlen. Sehnenreflexe gesteigert mit stark verbreiteter reflexogener Zone. Babinski beidseits stark positiv.

Augen: temporale Abblassung beider Papillen, Maculae anscheinend unverändert. Amaurose nicht sicher.

Lumbalpunktion: normaler Liquorbefund.

Encephalogramm: deutlicher interner und angedeuteter externer Hydrocephalus.

Abdomen vorgewölbt, Milz 4 Querfinger unter dem Rippenbogen als glatt und mässig derb zu fühlen, Leber unter dem Rippenbogen, allem nach noch nicht sehr stark vergrößert. Schummrige Zeichnung der ganzen Lungen im Röntgenbild.

Milzpunktat: deutliche Pickzellen; im Polarisationsmikroskop Malteserkreuze in den Zellen sichtbar.

Knochenmark: häufige Schaumzellen, ausserdem Eosinophile leicht vermehrt.

Blutbild: 77% Hb, Färbeindex 0,96, Anisozytose, Leukozyten unverändert.

Knochen im Röntgenbild: allgemein atrophisch, Röhrenknochen sehr lang und dünn, hochgradige Coxa valga, abgeflachtes Hinterhaupt.

NB. In den langen Röhrenknochen auf Einlagerung von Lipoidzellen verdächtige Flecken.

Verlauf: das Kind liegt teilnahmslos im Bettchen und macht nur gelegentlich unмотivierte Bewegungen mit Händen und Fingern. Allmählich Anfälle von Strecktonus mit Trismus. Ungeheilt entlassen, Autopsie fehlt.

Epikrise: Isolierter Fall von nur bioptisch sichergestelltem M. Niemann-Pick in einer fünfköpfigen Geschwisterschaft ohne nähere elterliche Konsanguinität. Väterlicherseits Belastung durch 3 Fälle von Mongolismus, von denen einer ein Vetter I. Grades der Probandin ist und 2 Vettern II. Grades von ihr sind. Genetischer Zusammenhang dieser Fälle mit unserem Merkmal eher unwahrscheinlich.

5. Familie So.-Ko. väterlicherseits aus dem Emmenthal sowie Berneroberrland und mütterlicherseits aus dem Thurgau sowie Süddeutschland stammend.

Elterliche Konsanguinität fehlt vollständig.

Probandenvater: So. Hermann, 1894, Fuhrmann, gesund, ebenso seine 4 Geschwister.

Probandenmutter: Ko. Rosa Klara, 1904, hat mässige Struma, sonst gesund wie ihre beiden ebenfalls verheirateten Geschwister.

Kinderfolge: Klara, geb. 1930 gesund, Marta, 10.8.1934-3.2.1938, soll wie die Probandin früh einen auffällig dicken Bauch bekommen haben, sodass die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf M. Niemann-Pick anamnestisch gestellt wird.

Alice, die Probandin, 7.6.1938-4.6.1941, ist offenbar zweieiige Zwillingsschwester der gleichzeitig geborenen, aber gesund gebliebenen Tochter Margrit.

Anamnese der Probandin: Geburt rechtzeitig und normal, Gewicht 2060 gr. Wurde 4 Monate lang gestillt. Entwicklung langsam, erste Zähne immerhin mit 8 Monaten, aber Stehen und Gehen erst mit 14 Monaten, spricht mit 3 Jahren noch kaum. Machte im 2. Lebensjahr einen « Lungenspitzenkatarrh » und im 3. Masern, sonst jedoch keine Kinderkrankheiten durch. Mit 2 Jahren wurde die hochgradige Schwellung von Milz und Leber entdeckt sowie die gelbliche Hautfarbe und das rastlose Rückwärtsfallen des Kopfes.

Beobachtung in der Berner Universitätskinderklinik (Dir. Prof. E. Glanzmann) vom 8.5.-4.6.1941 (JNr. 318).

Status: Das fast 3 jährige Mädchen ist normal gross, aber offenbar imbezill. Die Körperlänge beträgt 30 cm, das Gewicht 11,7 kg. Die Atmung ist auffallend stridorös. Die

Haut ist allgemein etwas trocken und zeigt an Stirn, Handrücken und Fingern braune Pigmentflecken. Skelett unverändert.

Nervensystem: Motilität und Sensibilität bei grober Prüfung intakt. Radiusreflexe beidseits schwach positiv, Patellarreflexe stark positiv, Achillesreflexe vorhanden, ebenso Bauchdeckenreflexe, kein Babinski. Armbewegungen ungelenk, leicht ataktisch. Muskulatur hypotonisch.

Augenbefund: Bulbusbewegungen koordiniert, Pupillen rund, normal auf Licht reagierend, Skleren blauer als normal. Fundus beidseits normal!

Ohren, Nase, Mundhöhle, Lungen und Herz unverändert.

Abdomen: gross (Umfang 49 cm), das Thoraxniveau überragend, linkerseits vorspringend, linkes Hypochondrium gedämpft. Milz stark vergrößert (2 Querfinger über den Nabel reichend), Konsistenz ziemlich derb. Leber knapp 2 Querfinger unterhalb des Rippenbogens, glattrandig, normal konsistent.

Blut: Hb 90% Sahli. Erythrozyten 4,36 Millionen, Färbeindex 1,05 Leukozyten 4900, wovon 50% neutrophile (hiervon 7% stabkernig), 3,5% Eosinophile, 0% Basophile 2,5 % Monozyten und 44% Lymphozyten aller Arten. Selten ein Metamyelozyt. Resistenz der Erythrozyten max. 0,32%, minimal zwischen 0,42 und 0,44% NaCl.

Myelogramm: Mark ziemlich reichlich, bluthaltig. Grosse lymphoide Reticulumzellen. Leuko- und Erythropoese normal.

Chemismus: Gesamtcholesterin 107,55 mgr% (normal 150-200) Cholesterinester 68,96 mgr%, freies Cholesterin 38,59 mgr%. Da die Cholesterinester 64,1% des Gesamtcholesterins ausmachen, besteht keine Abweichung von der Norm (60-80%). Dasselbe gilt für die Gesamtlipide, die zu 591 mgr% (Norm 500-750) gefunden wurden.

Blutzuckerkurve normal.

Schädel: Röntgenaufnahme zeigt normale Kalotte und Sella, dagegen Hydrozephalus.

Verlauf: zeitweise Hautblutungen am Zahnfleisch und in der Lendengegend, lernte nie allein stehen oder gehen, kurz vor dem Tode Krämpfe.

Autopsie: Lipoidose von Milz, Lymphknoten, Knochenmark, Leber, Lunge, Nieren, Nebennieren, Darm, Thymus und Gehirn

Diagnose: Splenohepatomegalie (Niemann-Pick).

*Epikrise* Von den 4 Kindern zweier sicher nicht einmal entfernt blutsverwandter Eltern ist das zweite möglicherweise und das dritte sehr wahrscheinlich an M. Niemann-Pick erkrankt. Es sind jedoch weder klinisch noch autopsisch und vor allem nicht chemisch ausreichende Befunde zur Stützung dieser Diagnose beigebracht worden, sodass auch Glanzmann (1943) in der 8. Vorlesung seiner « Einführung in die Kinderheilkunde » das Bestehen eines M. Gaucher mit in Erwägung zieht, um so mehr, als der typische Augenhintergrundbefund fehlte und die Probandin das verhältnismässig hohe Alter von

3 Jahren<sup>3</sup> erreichte. Immerhin ist die Annahme eines M. Niemann-Pick bei den beiden Kindern dieser Familie recht naheliegend, vor allem bei der Probandin mit ihrem Hydrozephalus und ihren, die hochgradige Splenohepatomegalie komplizierenden nervösen Symptomen.

6. Familie Bi.-ASCH. aus dem ISENTAL (Uri).

Elterliche Konsanguinität III/IV. kanonischen Grades.

Probandenvater: Bi. Martin, 1893, ist 8. von 10 nicht nachweisbar erbkranken Kindern.

Probandenmutter: Asch. Marie, geb. 1904, ist gesund wie allem nach auch ihre 7 Geschwister nach Angabe normal.

Anamnese des Probanden Bi. Marcel, 12.V.1942 - 16.XII.1942: Geburt spontan, 6 Wochen uz früh, Gewicht ca. 2 kg.

Wurde nur 1 Monat lang gestillt und hatte Erbrechen sowie Obstipation, da er die Mischnahrung schlecht vertragen hatte Von Geburt an Schnupfen, mit ca. 6 Monaten Lungenentzündung.

Aufenthalt im Säuglingsheim (Dir. Prof. H. Willi) der Kantonalen Frauenklinik Zürich klinik Zürich vom 14.-16. 12.1942 (JNr. 368).

Status: Kopf relativ sehr gross, Bauch mächtig vorgewölbt, Leistenbruch links, Thorax äusserst abgemagert, Milz überragt Rippenbogen um 6 cm, die Leber in der Medio-clavicularlinie sogar um 7,5 cm.

Patellarreflexe positiv, Babinski negativ. Mechanische Ueberregbarkeit fehlt Zeitweise besteht Nystagmus rotans. Wassermann'sche Reaktion im Blut negativ.

Pathologisch-anatomischer Befund: enorme Vergrösserung von Milz und Leber infolge von Phosphatidspeicherung, die ausserdem in Lymphknoten, Lungen und Nieren sowie im Gehirn nachweisbar. Hochgradige Dystrophie. Diagnose: M. Niemann-Pick.

*Epikrise.* Von den 10 Kindern zweier Vettern II./III. Grades ist das achte mit hoher Wahrscheinlichkeit an M. Niemann-Pick erkrankt und im Alter von 7 Monaten daran gestorben. Wegen des nur ganz kurzen Spitalaufenthaltes und des schlechten Allgemeinzustandes fehlt der Augenhintergrundbefund sowie der bioptische Nachweis von Schaumzellen in Milz oder Leber. Auch ist die Diagnose weder histochemisch noch chemisch-organanalytisch entsprechend den heutigen Anforderungen gesichert.

Von unsern neuen Schweizerfällen mit M. Niemann-Pick betreffen 6 je zwei Geschwister, denen bloss zwei gesunde Geschwister gegenüberstehen. Es liegt hier also ein noch viel stärkerer Rezessivenüberschuss vor als beim M. Tay-Sachs. Trotzdem dürfte

---

<sup>3</sup> Letzterer Umstand spricht allerdings durchaus nicht unbedingt gegen die Diagnose eines M. Niemann-Pick, da Videbaek (1949) einen völlig gesicherten Fall beschrieb, in dem das Alter von 5 1/2 Jahren erreicht wurde.

auch unser Beobachtungsgut eine Bestätigung für die Annahme eines einfach-rezessiven Erbgangs bilden, der hier einzig in Betracht kommt und auch durch die Fälle aus der Literatur, vor allem die mit elterlicher Konsanguinität von Karelitz (1941), Sobotka, Epstein & Lichtenstein (1930), Tow & Wechsler (1933) sowie von Videbaek (1949 und 1952, s. Fig. 3), gestützt wird.

Bei allen unsern Fällen sowie fast allen aus der Literatur handelt es sich um die klassische frühinfantile Form von M. Niemann-Pick, die mit grösster Wahrscheinlichkeit auf ein subletal wirkendes Gen zurückzuführen ist, ähnlich wie zB. die Werdnig-Hoffmann'sche infantile progressive Muskelatrophie, ganz abgesehen von den mit unserem Merkmal so weitgehend verwandten übrigen Phosphatidlipoidosen, dem M. Tay-Sachs und dem M. v. Pfaundler-Hurler.

Es fragt sich nun, ob etwa der Lenz'schen Regel gemäss, die nicht unbedingt letal verlaufenden Fälle von adultem M. Niemann-Pick dominant vererbt werden. Wir haben hiefür jedoch noch keine Anhaltspunkte. Allerdings hat U. Pfändler (1946, 1948, 1953) für die von ihm erforschte Neuenburger Sippe mit 2 adulten Geschwisterfällen die Hypothese eines unregelmässig dominanten Erbgangs aufgestellt und diese sogar auf die infantile Form ausdehnen wollen. Er glaubte in der Sippe der von Dusendschon (1946), einem Schüler von Rutishauser (1938), beschriebenen beiden Fälle Mikrosymptome dieser Lipidose bei deren gesunden Verwandten feststellen zu können, die eventuell auch bei einem der beiden Eltern jener Probanden vorgelegen hätten. Pfändler erblickte solche Mikrosymptome in einer Vermehrung der Gesamtfettsäuren und des Cholesterins im Blutserum, die nach ihm auch beim Vater sowie dem Grossvater mütterlicherseits der beiden von Videbaek beschriebenen Geschwister mit infantilem M. Niemann-Pick durch eine einzige Untersuchung von ihm nachgewiesen sei. Nach persönlicher Mitteilung des von Pfändler zu diesen Analysen herangezogenen Dozenten Dr. Rosenmund, Leiter der Medizinisch-Chemischen Abteilung der Medizinischen Universitätsklinik Zürich (Dir.: Prof. W. Löffler), ist das Blut dieser Personen nicht frisch genug aus Dänemark eingetroffen, um Irrtümer auszuschliessen. Dieser Fachmann versicherte mir auch, dass sich nur im Serum einer einzigen gesunden Person aus der Verwandtschaft der genannten Fälle von adultem M. Niemann-Pick eine signifikante Vermehrung der Gesamtfettsäuren ergeben habe und dass sämtliche Werte bezüglich Fettsäuren, Cholesteringehalt und anorganischem Phosphor in den Bereich der Norm oder der extremen Varianten fallen. Wie erwähnt, konnte übrigens kein einziger Wert durch eine zweite Untersuchung nachkontrolliert werden. Es ist sehr gut möglich, dass sich der auffallend hohe Fettsäurewert bei der gesunden Schwester der beiden Neuenburger Brüder nicht bestätigt haben würde; ausserdem vermöchte die Feststellung eines vermehrten anorganischen Phosphors gar nichts im Sinne einer latenten Veranlagung zu Phosphatidlipoidosen zu beweisen.

Da es sich hier um eine grundsätzliche Frage handelt und die erb- und konstitutionsbiologischen Schlüsse Pfändler's bereits durch D. Klein Eingang in das Lehrbuch « *Clinical Genetics* » von Sorsby (1953) fanden, habe ich mich bei den zuständigsten Kennern dieser Stoffwechselstörungen zunächst einmal dahin erkundigt, ob man überhaupt im Blutserum von mit Phosphatid-Lipoidosen befallenen Patienten entsprechende Veränderungen erwarten dürfe. Sowohl die Biochemiker Tannhauser (1953) und Klenk (1954), als auch

die Histochemiker Letterer (1948) und Diezel (1954) bestreiten dies einhellig und zwar nach schriftlicher Mitteilung auch heute noch. Nach ihnen lassen sich Mikrosymptome oder rudimentäre Formen aus dem Blutserum nicht diagnostizieren. Damit fällt die Hypothese einer unregelmässigen Dominanz auch für jene Neuenburgersippe mit adultem M. Niemann-Pick einstweilen dahin. So überaus wertvoll die neuerdings namentlich von Franceschetti und seiner Schule angeregte Aufspürung mehr oder weniger latenter Symptome bei Heterozygoten ist, so wenig besitzen wir dafür bisher Anhaltspunkte beim M. Niemann-Pick. In ihrer Monographie über die okulären Manifestationen der Lipoidspeicherkrankheiten haben Franceschetti, Klein & Babel (1955) sich auf Grund der Einwände von Tannhauser (1950) nunmehr ebenfalls veranlasst gesehen, die an und für sich so interessante Hypothese von Pfändler hinsichtlich eines Nachweises von Mikrosymptomen aus dem Blutserum in Frage zu stellen. Es ist jedoch gut möglich, dass später auf andere Weise eine Charakterisierung der rezessiven Heterozygoten gelingen wird. Konnte doch H. Grebe (1943) beim M. Morquio röntgenographisch an den Knochen und O. Ullrich & Wiedemann (1953) haematologisch bei dem damit nahe verwandten M. v. Pfaundler-Hurler Befunde bei Heterozygoten erheben. In neuester Zeit ist dies gerade U. Pfändler (1955) besonders schön in einer Bernersippe mit *Koproporphyrinurie* auf chemischem Wege gelungen.

Es besteht jedoch kein Grund, an der von allen Autoren bisher vermuteten einfachen Rezessivität des M. Niemann-Pick zu zweifeln und die oben dargestellte Sippentafel nach Videbaek im Sinne einer unregelmässigen Dominanz umzudeuten. Wahrscheinlich ist auch der Erbgang der adulten Form von M. Niemann-Pick einfach-rezessiv; der Umstand, dass in der von Pfändler erforschten Neuenburger Familie eine elterliche Konsanguinität nicht nachgewiesen werden konnte, beweist noch nichts gegen diese Auffassung. Der Erbgang der adulten Fälle von amaurotischer Idiotie (vgl. Kufs, van Bogaert sowie Franceschetti) ist noch unsicher, da in diesen Fällen die Diagnose so gut wie immer erst autopsisch gestellt wird und klinisch auf Jahrzehnte hinaus unsicher bleibt. Die von Pfändler vertretene Meinung, dass der M. Niemann-Pick, bzw. eine entsprechende Mikroform aus dem Serum erschlossen werden könne, dürfte auf der ursprünglichen Anschauung von Pick fussen, der die Ursache für die Zellspeicherung von Lipoiden in der Ueberladung des Blutes mit diesen Stoffen sah, also ein humorales Geschehen annahm. Zur Entscheidung dieser Frage haben Beumer & Gruber (1936) den Tierversuch herangezogen. Es gelang ihnen sowie Letterer (1939) aber erst « nach intervenöser Injektion höchst erheblicher, die physiologischen Mengen weit übersteigender Dosen von kolloidalem Sphingomyelin (9 gr. pro Tier in 5 Tagen) bei Kaninchen eine Speicherung mit typischen Pickzellen im reticulendothelialen System zu erzielen und damit zu beweisen, dass die morphologischen Charakteristica des M. Niemann-Pick tatsächlich mit einer Sphingomyelinstapelung im Zellkörper zusammenhängen ».



## Zusammenfassung

Diese Arbeit bildet ein Pendant zu den 1954 in dieser Zeitschrift publizierten Ergebnissen einer Sammelforschung über das Vorkommen der *infantilen amaurotischen Idiotie* (Tay-Sachs) in der Schweiz. Es wird zunächst auf die Vieldeutigkeit des Begriffes «*Speicherkrankheit*» (Thesaurismose) hingewiesen und auf dessen Klärung durch Letterer, ferner auf die besonderen Schwierigkeiten der Diagnose der Lipoidosen, die sich nicht nur auf klinische, histologische und chemisch analytische Untersuchungen des Gehirns und der innern Organe stützen muss, sondern vor allem auch histochemisch gestellt werden sollte. Zur Abgrenzung der einzelnen Lipoidosen genügt die chemisch-analytische Prüfung der Organe nicht mehr, da die von Klenk festgestellten Lipide: Ganglioside und Sphingomyeline, sowohl beim M. Tay-Sachs als beim M. Niemann-Pick, wenn auch quantitativ verschieden, gefunden werden. Die Streitfrage, ob diese beiden Phosphatid-Lipoidosen identisch seien (unitarische Auffassung) oder verschiedene Krankheitseinheiten darstellen (dualistische Auffassung), kann auf chemischem Wege nicht befriedigend gelöst werden. Gewiss ist ihre pathogenetische Wesensverwandtschaft, die jedoch nicht ausschliesst, dass man es mit zwei genetisch verschiedenen Merkmalen zu tun hat, dh. 2 Genen, deren Angriffspunkte an der selben Wirkkette liegen (Klenk). Vielleicht besteht Pseudallelie. Das in der Sippe Mi. von van Bogaert gesicherte und auch von Driessen in einer andern Familie wahrscheinlich gemachte Auftreten ausgesprochener Fälle von M. Tay-Sachs sowie M. Niemann-Pick bei Geschwistern ist noch kein schlüssiger Beweis für deren Abhängigkeit von ein und demselben Gen, dass die Verbreitung dieser beiden sonst so seltenen Lipoidosen bei Ostjuden ganz erheblich grösser ist als in andern Populationen. In unserem sich ausschliesslich auf nichtjüdische Kreise beziehenden Schweizer Beobachtungsgut bestehen keine Anhaltspunkte für die Vergesellschaftung dieser beiden Lipoidosen. Allerdings ist bisher nur ein einziger Fall, nämlich der von Baumann, Scheidegger & Klenk nach der heute verlangten Methodik untersucht worden. Diese Autoren haben die nunmehr von allen Kennern dieser komplizierten Stoffwechselstörung geteilte Anschauung vertreten, dass das Primäre bei diesen Lipoidosen eine zelluläre Dystrophie und keine Ueberladung des Blutes mit Speicherstoffen ist. Sind doch die Serumwerte fast überall als im Bereich der Norm liegend festgestellt worden. Die gegenteiligen Einzelbefunde von U. Pfändler sind Ausnahmen und zudem zT. nicht an genügend frischem Material erhoben worden. Seine daraus abgeleiteten Schlüsse hinsichtlich der Pathogenese und des Erbgangs des M. Niemann-Pick müssen deshalb als unbegründet betrachtet werden.

Alles spricht dafür, dass sich der M. Niemann-Pick — mindestens die infantilen Fälle — ebenso wie der M. Tay-Sachs, *einfach-rezessiv* vererbt. Am klarsten geht dies aus dem Stammbaum von Videbaek hervor mit seiner Vetternehe I. Grades. In den 6 Schweizer Familien mit M. Niemann-Pick, wovon 3 je 2 Geschwisterfälle und 3 je einen isolierten Fall enthalten, liess sich nur 4 mal eine elterliche Konsanguinität und zwar bloss eine solche entfernteren Grades feststellen, obwohl 5 der betreffenden Familien aus Isolatzen stammen. Das betreffende Gen kann deshalb nicht allzu selten sein. Sekundärfälle in Seitenlinien sind weder von uns, noch von andern Autoren beobachtet worden. Eine



überdurchschnittliche Belastung mit sonstigen Stoffwechselleiden oder andern Erbkrankheiten fehlt bei unsern Patienten, von denen der älteste mit 3½ Jahren starb.

Von den im allgemeinen charakteristischen klinischen Befunden ist hervorzuheben, dass die typische Makulaveränderung nur in 4 von den 5 darauf untersuchten Fällen gefunden wurde, ausserdem je einmal völlige Opticusatrophie und einmal eine temporale Abblassung der Papillen. Demenz bzw. « Imbezillität » ist meist vermerkt, was auf eine Beteiligung des Gehirns an dem spezifischen Speicherungsprozess schliessen lässt; leider ist dieses meist entweder überhaupt nicht oder doch nicht histochemisch darauf untersucht worden.

### Literaturverzeichnis

- BAUMANN TH.: Zur Klinik und Pathogenese der Niemann-Pickschen Krankheit. *Klin. Wschr.* Jg. 14, Nr. 49, 1743, 1935.
- BAUMANN TH., ESSER M.: Neere Untersuchungen über Klinik und Pathogenese der Niemann-Pickschen Krankheit *Schweiz. Med. Wschr.* 66, Nr. 1, 6, 1936.
- BAUMANN, KLENK, SCHIEDEGGER: *Erg. Path.* 30, 1936.
- BERGER, H., WEBER, J. R., ANTENWR, J. und PFAENDLER, U.: Schwere Ariboflavinose, Spätrachitis und Amindiabetes bei chronischer erblicher Koproporphyrrie. *Internat. Z. Vitaminforschg.* 26, 96-129 (1955).
- BERTRAND L., VAN BOGAERT L.: Etude généalogique, clinique et histopathologique sur la forme infantile de l'idiotie amaurotique (Warren-Tay-Sachs). *Encéphale*, 29, 505, 1934.
- BEUMER, GRUBER: *Jb. Kinderhk.* 146, 125, 1936.
- BLOOM, KERN: *Arch. int. Med. (Am.)* 39, 456, 1927.
- BRAHN e PICK: *Klin. Wschr.* 2, 1927.
- BOGAERT L. v.: L'idiotie amaurotique et les maladies du métabolisme lipidien. *Bull. Acad. Royale de Médecine*, Séance 19 mai 1934, 323.
- L'hérédité hétérophène et sa valeur nosographique. *Bull. Acad. Royale de Médecine*, Séance 25 janv. 1936, 9.
- Intérêt de l'étude des Lipidoses pour la Neuropathologie. *Presse Méd.* 31-37, 1937.
- Evolution de nos connaissances sur les neuro-lipidoses dites phosphatidiques. *Bull. Acad. Royale de Médecine*, XVIII, N. 1, 9, 1953.
- DEGKWITZ R.: Eine allgemein biologische und ärztliche Studie über die physiologische Bedeutung der Zell-Lipoide. *Wiener Med. Wschr.* 45, 1934.
- DIDION H.: *Klin. Mbl. Augenheilk.* 116, 131, 1950.
- DIEZEL P.B.: Histochemische Untersuchungen an primären Lipidosen: Amaurotische Idiotie, Gargoylismus, Niemann-Pick'sche Krankheit, Gaucher'sche Krankheit, mit besonderer Berücksichtigung des Zentralnervensystems. *Vorchow's Arch.* 326, 89, 1954.
- DRIESSEN, O. A.: Ueber die Identität der Krankheit von Tay-Sachs mit der Krankheit von Niemann-Pick. *Mshr. Kindergenessk.* 21, 242, 1953.
- DUSENDSCHON A.: Deux cas familiaux de maladie de Niemann-Pick chez l'adulte. *Thèse Faculté de Médecine*, Genève 1946.
- EPSTEIN E.: Die generalisierten Affektionen des histiozytären Zellensystems (Histiozytomatosen). *Med. Klinik* 40/41, 1925.
- Ueber den Phosphatid und Cerebrosidgehalt von Milz und Leber eines Falles von Morbus Gaucher im Säuglingsalter (mit Vergleichswerten von Normalmilz und Milz bei Pik-Niemann'scher Krankheit). *Virchow's Arch.* 274, H. 1, 294, 1929.
- Zur pathologischen Physiologie des Phosphatid - Zellverfettung bei Niemann - Pick'scher Krankheit. *Klin. Wschr.* 12, Nr. 2, 56.

- 
- Ueber das gegensätzliche Verhalten der lipoidchemischen Beschaffenheit des Gehirns bei Niemann-Pick'scher Krankheit und infantiler amaurotischer Idiotie vom Typus Tay-Sachs und über die Beziehung der Pathochemie zur Pathologie beider Krankheiten. *Virchow's Arch.* 293, H. 1, 135, 1934.
  - Eine neue Form einer allgemeinen Cholesterinlipoidose. *Virchow's Arch.* 298, H. 2, 430, 1936.
  - EPSTEIN E. e LORENZ K.: Die Phosphatidzellverfettung in Gehirn, Leber und Milz bei Niemann-Pick'scher Krankheit. *Hoppe-Seyler's Zschr. Physiol. Chemie*, 211, H. 3, 4, 5 217, 1932.
  - FEYRTER F.: *Virchow's Arch.* 304, 481, 1939.
  - FRANCESCHETTI A., D. KLEIN, J. BABEL: Les manifestations oculaires des troubles primitifs du métabolisme des lipides. Etude clinique génétique et anatomo-pathologique. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 13, Nr. 2, 69, 1955.
  - FREUDENBERG: *Zschr. Kinderheilk.* 59, 313, 1938.
  - GLANZMANN E.: *Einführung in die Kinderheilkunde*. II. Bd., 43, Springer-Verlag Wien 1943.
  - GOLDFEDER A. E.: *Klin. Mol. Augenheilk.* 79, 176, 1927.
  - GREBE H.: Der Nachweis der Heterozygoten bei recessiven Erblichen. *Erbarzt* (1943).
  - HADORN E.: *Letalfaktoren*. G. Thieme, Stuttgart 1953.
  - HAGEN L. O.: Lipid Dystrophic Changes in the Central Nervous System in Dogs. *Acta Pathol. et Microbiol. Scandinavica* XXXIII, Fasc. 1, 1953.
  - HANHART E.: Ueber 27 Sippen mit infantiler amaurotischer Idiotie (Tay-Sachs). *Acta Geneticae Medicae et Gemell.* III, 3, 331, 1954.
  - HASTRUP B., A. VIDEBAEK: « Acid » Phosphatase in Niemann-Pick's Disease and a Therapeutic Experiment with Cortisone. *Acta Medica Scandinavica* 149, fasc. IV, 1954.
  - KARELITZ, S.: personally remark at ROTHSTEIN J. L. et S. WELT: *Amer. J. Dis. Childr.* 62, 801, 1941.
  - KATER L.: Ueber das Vorkommen der Oligophrenie phenylpyruvica in nord-deutschen Anstalten bei Kindern und Jugendlichen. *Diss. Göttingen* 1954.
  - KLENK E.: *Lipoidosen*. Hoppe-Seylers Zschr. 235, 1935.
  - Verhdlg. Ges. Verdau & Stoffwechselkr. XIV. Tag. Stuttgart 1938. Verlag G. Thieme, Leipzig, 1939.
  - Ueber die Verteilung der Neuraminsäure im Gehirn bei der familiären amaurotischen Idiotie und bei der Niemann-Pick'schen Krankheit. *Hoppe-Seylers' Zschr. physiol. Chem.* 282, 84, 1947.
  - La chimie des soi-disant thésaurismoses phosphatidiques du tissu nerveux. *Acta Neurolog. Psychiatr. Belgica* 8, 586, 1954.
  - *The Pathologic Chemistry of the Developing Brain*. Biochemistry of the Developing Nervous System. Acad. Press Inc. New York, NY, 1955.
  - LETTERER E.: Die Untersuchung eines weiteren Falles von Niemann-Pick'scher Krankheit mit Tay-Sachsscher Idiotie in erbblologischer, morphologischer und chemischer Hinsicht. *Verhdlg. Dtsch. Path. Ges.* 29. Tag. Breslau 1936, Verlag G. Fischer, Jena, 1937, 253.
  - Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie der Lipoidosen. *Verhdlg. Ges. Verdaunp. & Stoffwechselkr.* XIV Tag. Stuttgart 1938, Verlag G. Thieme, Leipzig, 1939.
  - Probleme der Speicherung und der Speicherkrankheiten. *Aerzt. Fortschr.* 11, H. 9/10, 137, 1948.
  - LEY R. A.: Etude neuropathologique de la maladie de Niemann-Pick. *J. Belge de Neurol. & Psych.* 40, Nr. 2, 57, 1940.
  - LOEBELL H.: Hals-Nasen-u. Ohrenarzt (Teil I) 29, 119, 1938.
  - NIEMANN A.: Ein unbekanntes Krankheitsbild. *Jb. Kinderheilk* 79, 1, 1914.
  - PETERS G.: Stoffwechselstörungen und Zentralnervensystem. *Dtsch. Zschr. Nervenheilk.* 169, 446, 1953.
  - PFAENDLER U.: La maladie de Niemann-Pick dans le cadre des lipoidoses. *J. Suisse Méd.* 76, 44, 1128, 1946.
  - Contribution au problème pathogénique de la maladie de Niemann-Pick. *J. Suisse Méd.* 78, 11, 250, 1948.
  - Nouvelles conceptions sur l'hérédité et la pathogénie de la maladie de Niemann-Pick. *Helv. Med. Acta* 20, Fasc. 3, 216, 1953.
  - PFAENDLER U. et al.: Schwere Ariboflavinose, Spätrachitis und Aminosäuren Diabetes bei chronischer, erblicher Koproporphyrrie. *Internat. Zschr. Vitaminforsch.* XXVI, H. ½.
  - PICK L.: Zit. nach Baumann & Esser, 1922. *Erg. inn. Med.* 29, 1926.
  - Ueber die lipoidzellige Splenohepatomegalie Typus Niemann-Pick *Med. Klin.* 23, 1483, 1927.
  - RENNKAMP F.: Struktur der Sphingomyeline. *Zschr. physiol. Chem.* 284, 215, 1949.
-

- RINTELEN F.: *Arch. Augenheilk.* 109, 332, 1935.
- RUTISHAUSER E.: *Schweiz. Med. Wschr.* 68, 15, 1938.
- SCHAFFER K.: Sind die familiäre amaurotische Idiotie (Tay-Sachs) und Splenohepatomegalie (Niemann-Pick) in ihrer Pathogenese identisch. *Arch. Psych.* 89, 814, 1930.
- Epikritische Bemerkungen des Verhältnisses zwischen Niemann-Pick und Tay-Sachs sowie über die letztere Form im allgemeinen. *Arch. Psych.* 93, 767, 1931.
- Gibt es eine pathogenetische Identität zwischen infantiler amaurotischer Idiotie und Splenohepatomegalie? *Wiener Med. Wschr.* 85, 315, 1935.
- Biochemie und Heredodegeneration. *Arch. Psych.* 103, 171, 1935.
- SIEGMUND: *Verh. dtsh. path. Ges.* Jena 1921; Breslau 1937.
- SLOME S.: The Genetic Basis of Amaurotic Family Idiocy. *J. Genetics*, XXVII, Nr. 3, 363, 1933.
- SOBOTKA, EPSTEIN & LICHTENSTEIN: *Arch. Path.* 10, 677, 1930.
- SORSBY A.: *Clinical Genetics*. Butterworth & Co. Ltd., London 1953.
- THANNHAUSER S. J.: *Lipidoses: Diseases of the Cellular Lipid Metabolism*. (Christian, ed) Oxford Univ. Press, New York, 214, 1950.
- Diseases of the Nervous System associated with Disturbances of Lipida Metabolism. *Metabol. & Toxic Diseases of the Nervous System XXXII*, 238, 1953.
- TOW A., H. F. WECHSLER: *N. Y. State J. Med.* 33, 203, 1933.
- TROPP & ECKHARDT: *Zschr. physiol. Chem.* 245, 1937.
- ULLRICH O., & WIEDEMANN H. R.: Zur Frage der konstitutionellen Granulationsanomalien der Leukozyten in ihrer Beziehung zu enchondralen Dysostosen. *Klin. Wschr.* 107, 1953.
- URBACH E., EPSTEIN E. & K. LORENZ: Beiträge zu einer physiologischen und pathologischen Chemie der Haut. Pathochemie des Lipoid- bzw. des Cholesterinstoffwechsels. *Arch. Dermat. & Syphilis* 166, H. 2, 259, 1932.
- VIDEBAEK A.: Niemann-Pick's Disease. Acute and Chronic Type? *Acta paed.* 37, 95, 1949.
- Another Case of Niemann-Pick's Disease observed in Denmark. *Acta paed.* 41, 355, 1952.

Forschung ausgeführt mit Unterstützung der Julius Klaus-Stiftung Zürich.

## RIASSUNTO

Questo lavoro rappresenta un corollario ai risultati di un'inchiesta sulle manifestazioni dell'idiozia amaurotica infantile (Malattia di Tay-Sachs) in Svizzera da noi pubblicata nel 1954. Il termine di «tesaurimosi» non è esatto ed è stato criticato da Letterer. La diagnosi delle lipoidosi comporta delle particolari e cospicue difficoltà; né l'esame clinico o istologico e neppure l'analisi chimica del cervello e dei grandi organi addominali (milza, fegato, ecc.) possono bastare, ma sempre dovrebbero essere integrati da esami istochimici per distinguere le differenti lipoidosi, in quanto i gangliosidi e le sfingomieline isolati da Klenk sono soltanto quantitativamente tipici per la malattia di Tay Sachs e la malattia di Niemann-Pick. Il dibattito fra gli unicisti e i dualisti in quanto alla concezione delle lipoidosi fosfatichiche non può chiudersi definitivamente mediante delle analisi chimiche degli organi affetti. Senza dubbio queste due lipoidosi fosfatichiche hanno una patogenesi molto apparentata, ma ciò non vuol dire che non si abbia a che fare con 2 caratteri geneticamente differenti, cioè con 2 geni l'effetto dei quali si sviluppa sulla medesima catena fenogenetica (Klenk). Può darsi che si tratti di una pseudo-allelia.

L'osservazione di van Bogaert nel suo famoso stipite Mi., e, meno sicura, quella di Driessen dimostrano che la malattia di

Tay-Sachs e quella di Niemann-Pick possono verificarsi presso dei figli degli stessi genitori. Ciononostante non è questa ancora una prova dell'omogenia di queste due lipoidosi. Non dimentichiamo che si tratta in questi casi di famiglie di ebrei di una certa regione russa e polacca in cui la frequenza di tali geni — per altro così rari — è molto più elevata che presso altre popolazioni.

I nostri casi svizzeri che derivano unicamente da stipiti non-ebrei non contengono degli esempi di una presenza di queste due lipoidosi in una medesima fratria. Bisogna per altro confessare che fino ad oggi un solo caso, quello di Baumann, Scheidegger e Klenk è stato esaminato mediante i metodi moderni. La principale conclusione ricavata da questi 3 specialisti dal punto di vista clinico, anatomico e chimico è che questa complicata alterazione del metabolismo deriva direttamente da una distrofia cellulare e non da un sovraccarico del sangue da parte di sostanze epatiche. Sempre i valori dei grassi totali, della colesterina e del fosforo anorganico del siero furono trovati normali. Dei dati pubblicati da U. Pfändler sembrano costituire delle eccezioni, senonchè furono ricavati da campioni di siero non abbastanza fresco. Le conclusioni tirate da Pfänder quanto alla patogenesi e alla trasmissione ereditaria della malattia di Niemann-Pick non possono dunque essere adottate.

L'evidenza parla in genere per una trasmissione semplice reces-

siva, quanto meno nei casi infantili della malattia di Niemann-Pick, come noi abbiamo dimostrato a proposito della malattia di Tay-Sachs. L'albero genealogico di Videbaek, nel quale i genitori dei bambini affetti dalla malattia di Niemann-Pick sono dei cugini germani, non può essere interpretato in altro modo. Nelle 6 famiglie svizzere con malattia di Niemann-Pick, delle quali 3 contengono 2 casi fraterne e 3 dei casi isolati, 4 volte si riscontra consanguineità dei genitori, ma molto meno prossima, benchè 5 di queste famiglie provengono da isolati. Il rispettivo gene dunque non può essere molto raro. Né noi, né altri autori hanno osservato dei casi secondari nelle linee collaterali. I nostri ammalati, il più anziano dei quali è morto a 3 anni e mezzo, non hanno tare di altre malattie ereditarie e di alterazioni del metabolismo oltre la media.

Quanto alla clinica dei nostri casi di Niemann-Pick si deve rilevare altresì che la tipica alterazione della macula, così costante nella malattia di Tay-Sachs, non fu riscontrata che in 4 dei 5 casi esaminati; in un caso veniva accertata una completa atrofia del nervo ottico ed in un altro un'atrofia temporale delle pupille. Nella maggior parte dei casi fu notata demenza o « imbecillità » la quale denuncia una partecipazione del cervello al processo delle tesaunimosi specifiche; purtroppo tale organo non fu quasi mai esaminato con i metodi istochimici moderni.

## RÉSUMÉ

Ce travail représente un pendant aux résultats d'une enquête sur les manifestations de l'idiotie amaurotique infantile (Tay-Sachs) en Suisse, publiés ici par nous en 1954. Le terme « *thésaurismose* » manque d'exactitude et a été critiqué par Letterer. Le diagnostic des lipidoses comporte des difficultés particulières très considérables: ni l'examen clinique ou histologique et pas même l'analyse chimique du cerveau ainsi que des grands organes abdominaux (rate, foie etc.) suffit, il devrait toujours être complété par des examens histo-chimiques pour séparer les diverses lipidoses, étant donné que les gangliosides et sphingomyélines séparées par Klenk sont seulement quantitativement typiques pour le M. Tay-Sachs et le M. Niemann-Pick. La querelle entre les unitaristes et les dualistes quant à la conception des lipidoses phosphatiques n'est pas à terminer définitivement par des analyses chimiques des organes affectés. Sans doute ces deux lipidoses phosphatiques ont une pathogenèse bien apparentée, ce qui ne veut pas dire que nous n'avons pas à faire avec 2 caractères génétiquement différents, c.à.d. avec 2 gènes dont l'effet s'étend sur la même chaîne phénogénétique (Klenk). Peut-être il s'agit d'une pseudo-allélie. L'observation de van Bogaert dans sa fameuse souche Mi., et moins sûre, celle de Driessen prouvent que le M. Tay-Sachs et le M. Niemann-Pick peuvent

survenir chez des enfants des mêmes parents. Cependant ce n'est pas encore une preuve concluante pour l'homogénéité de ces deux lipidoses. N'oublions pas qu'il s'agit ici de familles juives d'une certaine région russe et polonaise dans laquelle la fréquence de ces gènes — d'autre part si rares — est beaucoup plus élevée que dans d'autres populations.

Nos cas suisses qui dérivent uniquement de souches non-juives ne contiennent pas d'exemples d'une union fraternelle de ces deux lipidoses. Il faut avouer toutefois que jusqu'à maintenant un seul cas, celui de Baumann, Scheidegger & Klenk a été examiné par les méthodes modernes. La conclusion principale de ces 3 spécialistes au point de vue clinique, anatomique et chimique est que ce trouble de métabolisme bien compliqué provient directement d'une dystrophie cellulaire et ne pas d'une surcharge du sang avec des substances lipides. Partout les valeurs des graisses totales de la cholestérine et du phosphor anorganique du sérum ont été trouvées normales. Quelques dates publiées par U. Pfändler semblent former des exceptions, sinon elles ont été obtenues de preuves de sérum qui n'étaient plus assez fraîches. Les conclusions tirées par Pfändler quant à la pathogenèse et à la transmission héréditaire du M. Niemann-Pick ne peuvent pas être adoptées alors.

L'évidence générale parle en faveur d'une *transmission sim-*

*ple récessive* au moins des cas infantiles du M. Niemann-Pick comme nous l'avons démontré pour le M. Tay-Sachs. L'arbre généalogique de Videbaek, dans lequel les parents des enfants affligés de M. Niemann-Pick sont des cousins germains, ne peut pas être interprété autrement. Dans les 6 familles suisses avec M. Niemann-Pick, dont 3 contiennent 2 cas fraternaux et 3 des cas isolés, une consanguinité des 2 parents se trouve 4 fois, mais là beaucoup moins proche, quoique 5 de ces familles originent de communes isolées. Le gène respectif donc ne peut pas être trop rare. Ni nous ni d'autres auteurs n'ont observé des cas secondaires dans des lignes collatérales. Nos patients, dont le plus âgé est mort avec 3½ ans, ne sont pas tarés plus qu'en moyenne par d'autres maladies héréditaires et troubles du métabolisme.

Quant à la clinique de nos cas de Niemann-Pick il est à relever aussi que l'altération typique de la macula, si constante dans le M. Tay-Sachs, ne fut trouvée que dans 4 de 5 cas examinés; dans un cas se montrait une atrophie complète du nerf optique et dans un autre une atrophie temporale des papilles. Dans la plupart des cas est noté une démence ou « imbecillité », ce qui trahit une participation du cerveau au procédé des thésaurismoses spécifiques; malheureusement ce dernier organe n'a presque jamais été examiné par des méthodes histo-chimiques modernes.

## SUMMARY

In this paper a counterpart is given to the data of our investigation about the incidence of *infantile amaurotic idiocy* (Tay-Sachs) in Switzerland, published here in 1954. The term «*thesaurismose*» is rather unclear and had to be criticised by *Letterer*. The diagnose of all lipidosis is more difficult than of any other genetic character, as neither a thorough clinical and histological examination nor the chemical analysis of the brain and the big abdominal organs (spleen, liver etc.) is sufficient; it ought always to be completed by the modern histochemical method at least if we want to separate the M. Niemann-Pick from the M. Tay-Sachs. The quarrel between the «*unitarists*» and the «*dualists*» concerning the independence of these two phosphatid-lipidosis does not seem to be ended definitely by chemical analysis of the affected organs. Undoubtedly these two very similar diseases must have many common traits in their pathogenesis. This does not mean, however, that they do not depend on 2 different genes, may be working at the same phenogenetical chain (*Klenk*), perhaps there is a pseudo-allele, which as a matter of fact can hardly ever become proved in men. This author showed that the M. Niemann-Pick is regularly characterised by a high percentage of sphingomyelin whilst in the M. Tay-Sachs the gangliosids prevail. But recently this difference is regarded to hold only quantitatively. Therefore we

have to look for genetical proofs of the independence of these two lipidosis. An observation of *van Bogaert* in his famous pedigree of the family Mi. and another less convincing of *Driessen* show that among the children of the same parents cases of both these lipidosis can appear. Since both these families are of Russian respectively Polish-Jewish origin, coming from a not very big area in which these lipidosis were found relatively very often, these two instances also could be explained by mere coincidence.

Our Swiss cases which all happened in families of non Jewish origin do not show sibs the one of whom had M. Tay-Sachs and the other M. Niemann-Pick, nor were combinations of both lipidosis observed. Unfortunately excepted one, namely that of *Baumann, Scheidegger & Klenk*, none of our cases has been examined with all the modern methods. These 3 specialists established the theory that we deal in the M. Niemann-Pick and M. Tay-Sachs with specific cellular dystrophies and not an overloading of the blood with certain lipids, as was supposed by *Pick*: For, all values of blood-chemistry, principally of the total amount of fatty acids as well as of cholesterol and of anorganical phosphor used to be normal in the serum of those patients. The data published by *U. Pfändler* could become disguised as rare exceptions or consequences of alterations in a no more fresh serum. His conclusions with regard to the pathogenesis and the way of hereditary transmission cannot be-

come adopted neither for the adult, nor for the infantile forms of Niemann-Pick.

The facts found by us and others clearly speak in favour of a *simple-recessive transmission*, at least for the infantile forms of M. Niemann-Pick, the same has been proved by us for M. Tay-Sachs. *Videbaeks* pedigree with parents of the 2 children with M. Niemann-Pick being first cousins, is not to be interpreted otherwise. Of our Swiss families with M. Niemann-Pick 3 contain each 2 fraternal and 3 isolated cases; parental consanguinity was found 4 times but not very close though 5 of these families come from isolates. The gene concerned therefore cannot be too rare. Like the other authors we did not observe secondary cases in collateral lines. The oldest of our patients reached the age of 3½ years. There is no higher incidence of other hereditary diseases, especially with regard to metabolism, in our 6 Swiss families.

From the clinical standpoint there is to mention that 4 of our 5 cases studied in detail showed the typical red spot in the region of the macula retinae; one case showed a complete atrophiea nervi optici and another an atrophy of the temporal parts of the papilla nervi optici. In most cases a demencia or «*imbecility*» was noted, a fact which suggests the participation of the brain in the processus of the specific thesaurismosis. Unfortunately, however, the brain has but once been examined with the modern histochemical methods.